



✱ ✱

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

Cox 迴歸模型之序列分析

Repeated significance test for Cox's regression model

計畫編號：NSC89-2118-M-032-024

執行期限：89 年 8 月 1 日至 90 年 7 月 31 日

主持人：黃連成 淡江大學數學系

共同主持人：

計畫參與人員：楊家禎、黃任汶

一、中文摘要

在進行存活分析時序列分析是一種經常使用的方法，Chang, Hsiung 和 Hwang (1999) 對於具有參數和不同進入時間的存活資料，利用鞅論 (martingale theory) 及計數過程 (counting process) 的方法，提出了一個能同時處理多維參數的重複顯著性檢定 (repeated significance test)。本文將利用他們所提出的方法針對具有相同進入時間的 Cox 迴歸模型，提出一個可檢定多維參數的重複顯著性檢定。為了簡單起見，我們只考慮二維參數的情形。最後我們分別利用數值模擬和分析實際存活資料的方式，來驗證我們所提出的重複顯著性檢定的確是可行的。

關鍵詞：Cox 迴歸模型，重複顯著性檢定，正交鞅

Abstract

The sequential method has been used extensively in survival analysis. Sometimes, we are interested to test the multi-dimensional parameter in the survival model. For parametric survival data with staggered entry, Chang, Hsiung and Hwang (1999) proposed a martingale method of constructing repeated significance tests to test a multi-dimensional parameter. Here we apply their method to the case of Cox regression model with simultaneous entry. A simulation study and a survival data study are included to indicate our tests are satisfactory.

Keywords: Cox regression model, repeated significance test, orthogonal martingale.

二、研究報告內容

1. 簡介

在處理有關 Cox 模型多維參數檢定時，在固定試驗時間下，依據概似理論 (likelihood theory)，可利用 Wald 檢定統計量或部份概似比率檢定統計量 (the partial likelihood ratio test statistic) 或部分概似分數檢定統計量 (the partial likelihood score test statistic)。因為在檢定 p 維參數時，若考慮大樣本及虛無假設成立時，它們的漸近分配都具有卡方分配 (χ^2 distribution)。Cox(1972) 使用分數檢定統計量來檢定參數；Peace 和 Flora (1978) 則分別使用 Wald 統計量和概似比率檢定統計量來檢定參數，並在不同的模型下比較它們第一型誤差機率的值 (size) 和檢定力 (power)，而 Lee, Harrell, Tolley 和 Rosati (1983) 則將部分概似比率檢定統計量和 Wald 檢定統計量與其它三種檢定統計量做比較；此外 Murphy (1993) 在檢定參數是否與時間相關時，也使用了部分

概似比例檢定和部分分數檢定的方法。然而研究者也經常會使用序列分析的方法來進行檢定，因此我們將考慮以重複顯著性檢定的方法來從事多維參數的檢定。雖然 Tsiatis, Boucher 和 Kim (1995) 曾考慮包含了多維參數的存活模型，但在其所討論的假設中仍只包含一個參數（其餘參數都被視為干擾參數 (nuisance parameter)）。最近 Chang, Hsiung 和 Hwang (1999) 對於具有參數和不同進入時間的存活資料，利用鞅論 (martingale theory) 及計數過程 (counting process) 的方法，提出了一個能同時處理多維參數的重複顯著性檢定。本文就是將他們所提出的方法，用於處理具有相同進入時間的 Cox 迴歸模型的多維參數檢定。

對於具有參數和不同進入時間的存活資料，我們已知其部分概似分數過程對於日程時間的過濾 (calendar time filtration) 是一個鞅，由於此部分概似分數過程的每一分量間並不是正交的，所以直接用來進行序列檢定並不適合。因此 Chang, Hsiung 和 Hwang (1999) 利用此部分概似分數過程架構出一組正交鞅，並藉由 Rebolledo (1980) 的鞅中央極限定理探討了它的漸近性質。對應於這組正交鞅他們造出一組隨機時間，經由隨機時間的轉換，這組正交鞅被證明其漸近於分量間彼此是獨立的多維的布朗運動，利用此結果他們提出一個可用來檢定多維參數的重複顯著性檢定。在這裏我們利用相同的方法來處理具有相同進入時間的 Cox 模型中之多維參數的檢定問題。至於對具有不同進入時間的 Cox 迴歸模型，由 Sellke 和 Siegmund (1983) 可知其部分概似分數過程並不是鞅，所以 Rebolledo (1980) 的鞅中央極限定理也就派不上用場，這也使得問題變得更難以解決，因此在這裏我們不打算處理此模型的多維參數重複性檢定問題。

爲了表達上的簡化，在本文中我們只針對二維參數的檢定來做討論，當然它可推廣到更高維度的情形。

2. Cox 迴歸參數的重複顯著性檢定

在從事臨床試驗和其它追蹤研究 (follow up study) 時，對於分析設限的存活資料 (censored survival data) 的問題，Cox (1972) 的風險成比例模型 (proportional hazard model) 是一個被廣泛接受且採納的方法。在此模型中失敗時間 (failure time) T 的風險率 (hazard rate) λ 和 p 維的影響因子向量 (covariate vector) Z 的關係可透過下式表示出來，

$$\begin{aligned}\lambda(s; Z) &= \lim_{h \downarrow 0} \frac{1}{h} P\{T < s + h \mid T \geq s, Z\} \\ &= \lambda_0(s) \exp(\beta'Z), \quad s > 0,\end{aligned}$$

其中基礎風險 (baseline hazard) λ_0 是一個未知的非負函數， p 維向量 β 則是一個未知的迴歸係數。爲了簡單起見，我們考慮的是 $p = 2$ 的情形。在這裏我們的興趣是在檢定參數 β ，並採取虛無假設 $H_0: \beta = \beta_0$ 和對立假設 $H_1: \beta \neq \beta_0$ 。

令 $\{(T_i, U_i, Z_i), i = 1, 2, \dots, n\}$ 是一組包含 n 個獨立的三維隨機向量的隨機樣本，其中 T_i , U_i 和 $Z_i = (Z_{i1}, Z_{i2})$ 分別表示第 i 個病患的失敗時間、設限時間和影響因子的向量。我們假設 (1) 在給定 Z_i 的條件下， T_i 和 U_i 是獨立的，(2) Z_i 中每一個分量都是有界的，(3) 沒有任何兩個 $T_i \wedge U_i$ 是相等的，(4) 對於任意的 t 都滿足 $\int_0^t \lambda_0(u) du < \infty$ 。並且令 $X_i = T_i \wedge U_i$, $\delta_i = 1_{\{T_i \leq U_i\}}$, $N_i(u) = 1_{\{X_i \leq u, \delta_i = 1\}}$, $Y_i(u) = 1_{\{X_i \geq u\}}$ 且令 $\mathcal{F}_t^i = \sigma\{N_i(u), Y_i(u+), Z_i: 0 \leq u \leq t\}$ ，對於 \mathcal{F}_t^i 來說 $N_i(t)$ 是一個計數過程，其強度過程 (intensity process) 爲

$$\lambda_i(t) = Y_i(t) \lambda_0(t) \exp(\beta'Z_i).$$

令

$$M_i(t) = N_i(t) - A_i(t), \quad \text{其中 } A_i(t) = \int_0^t \lambda_i(u) du,$$

由 Fleming 和 Harrington (1991) 定理 2.3.1 可知 $M_i(t)$ 是一個局部的平方可積鞅 (local square integrable martingale)。

爲了表示出在日程時間 t 時的部分概似 (partial likelihood), 我們令 $\tilde{X}_i = T_i \wedge U_i \wedge t$, $\tilde{\delta}_i = 1_{(T_i \leq U_i \wedge t)}$, $\tilde{R}_i = \{j : X_j \wedge t \geq X_i \wedge t\}$, $\tilde{N}_i(u) = 1_{\{\tilde{X}_i \leq u, \tilde{\delta}_i = 1\}}$, 根據 Cox (1972) 的論文, 可得在時間 t 時的部分概似爲

$$\prod_{i=1}^n \left[\frac{\exp(\beta' Z_i)}{\sum_{l \in \tilde{R}_i} \exp(\beta' Z_l)} \right]^{\tilde{\delta}_i}$$

且對部分概似取對數可得

$$L_n(\beta, t) = \sum_{i=1}^n \int_0^t \left[\beta' Z_i - \log \left(\sum_{j=1}^n Y_j(u) e^{\beta' Z_j} \right) \right] dN_i(u),$$

由此可得部分概似分數過程爲

$$\begin{aligned} U_{n,l}(\beta, t) &= \frac{\partial}{\partial \beta_l} L_n(\beta, t) \\ &= \sum_{j=1}^n \int_0^t \left(Z_{jl} - \frac{\sum_{i=1}^n Z_{il} Y_i(u) e^{\beta' Z_i}}{\sum_{i=1}^n Y_i(u) e^{\beta' Z_i}} \right) dM_j(u), \quad l = 1, 2. \end{aligned}$$

並且令

$$\begin{aligned} \tilde{U}_{n,1}(\beta, t) &= U_{n,1}(\beta, t), \\ \tilde{U}_{n,2}(\beta, t) &= U_{n,2}(\beta, t) - \sum_{j=1}^n \int_0^t a_n(\beta, u) \left(Z_{j1} - \frac{\sum_{i=1}^n Z_{i1} Y_i(u) e^{\beta' Z_i}}{\sum_{i=1}^n Y_i(u) e^{\beta' Z_i}} \right) dM_j(u). \end{aligned}$$

其中

$$a_n(\beta, u) = \frac{\sum_{j=1}^n \left(Z_{j1} - \frac{\sum_{i=1}^n Z_{i1} Y_i(u) e^{\beta' Z_i}}{\sum_{i=1}^n Y_i(u) e^{\beta' Z_i}} \right) \left(Z_{j2} - \frac{\sum_{i=1}^n Z_{i2} Y_i(u) e^{\beta' Z_i}}{\sum_{i=1}^n Y_i(u) e^{\beta' Z_i}} \right) Y_j(u) e^{\beta' Z_j}}{\sum_{j=1}^n \left(Z_{j1} - \frac{\sum_{i=1}^n Z_{i1} Y_i(u) e^{\beta' Z_i}}{\sum_{i=1}^n Y_i(u) e^{\beta' Z_i}} \right)^2 Y_j(u) e^{\beta' Z_j}}.$$

爲了使 $a_n(\beta, u)$ 有明確的定義, 在這篇論文中, 我們採用 $\frac{0}{0} = 0$ 。當 $n \rightarrow \infty$ 時, 利用強大數法則 (strong law of large numbers) 可知, 存在 $a(\beta, u)$ 使得

$$\lim_{n \rightarrow \infty} a_n(\beta, u) = a(\beta, u) \text{ a.s.}$$

利用 Fleming 和 Harrington (1991) 的定理 2.4.5 和定理 4.2.3, 我們可知 $\tilde{U}_{n,1}(\beta, \cdot)$ 和 $\tilde{U}_{n,2}(\beta, \cdot)$ 都是局部的平方可積鞅。由 Fleming 和 Harrington (1991) 中的定理 2.5.2 我們知道, 對於每一個 i 都有 $\langle M_i(\cdot) \rangle_t = \int_0^t Y_i(u) \lambda_0(u) e^{\beta' Z_i} du$; 且對於 $i \neq j$, $\langle M_i, M_j \rangle_t = 0$ 。利用 Andersen, Borgan, Gill 和 Keiding (1993) 的定理 II.4.1, 得相互可預測的變動過程 (the mutually predictable variation process)

$$\langle \tilde{U}_{n,1}(\beta, \cdot), \tilde{U}_{n,2}(\beta, \cdot) \rangle_t = 0,$$

因此對參數爲 β 時的機率測度而言, 我們稱 $\tilde{U}_{n,1}(\beta, \cdot)$ 和 $\tilde{U}_{n,2}(\beta, \cdot)$ 是正交鞅。

令 P_β 和 $P^{n(\phi)}$ 分別表對參數 β 和 $\beta + \frac{\phi}{\sqrt{n}}$ 的機率測度。並且令 $B_n = \{\beta^* : \beta^* = u\beta + (1-u)(\beta + \frac{\phi}{\sqrt{n}}), 0 \leq u \leq 1\}$ 。此外我們以 \xrightarrow{P} 表示機率收斂 (convergence in probability)。

利用 Rebolledo (1980) 的鞅中央極限定理和 Cox 模型的局部漸近常態性 (local asymptotic normality) 可得到

定理 2.1 在 $P^{n(\phi)}$ 之下, $\frac{1}{\sqrt{n}} \begin{pmatrix} \tilde{U}_{n,1}(\beta + \frac{\phi}{\sqrt{n}}, t) \\ \tilde{U}_{n,2}(\beta + \frac{\phi}{\sqrt{n}}, t) \end{pmatrix}$ 在 $(D[0, \infty))^2$ 中弱收斂到 $\begin{pmatrix} G_1(t) \\ G_2(t) \end{pmatrix}$, 其中 $G_1(\cdot)$ 和 $G_2(\cdot)$ 是獨立、連續且平均數為 0 的高斯鞅 (Gaussian martingales), 並分別具有變異數

$$\begin{aligned} g_1(t) &= E_\beta \int_0^t \left(Z_{11} - \frac{E_\beta(Z_{11}Y_1(u)e^{\beta'Z_1})}{E_\beta(Y_1(u)e^{\beta'Z_1})} \right)^2 Y_1(u)\lambda_0(u)e^{\beta'Z_1} du, \\ g_2(t) &= E_\beta \int_0^t \left(Z_{12} - \frac{E_\beta(Z_{12}Y_1(u)e^{\beta'Z_1})}{E_\beta(Y_1(u)e^{\beta'Z_1})} - a(\beta, u) \left(Z_{11} - \frac{E_\beta(Z_{11}Y_1(u)e^{\beta'Z_1})}{E_\beta(Y_1(u)e^{\beta'Z_1})} \right) \right)^2 \\ &\quad \cdot Y_1(u)\lambda_0(u)e^{\beta'Z_1} du. \end{aligned}$$

定理 2.2 在 $P^{n(\phi)}$ 之下, 若對於任意的 $t \in [0, k]$ 滿足 $\beta^*(t) \in \mathcal{B}_n$, 則對 $i = 1, 2$ 且 $j = 1, 2$ 可得

$$\sup_{t \in [0, k]} \left| \frac{1}{n} \frac{\partial}{\partial \beta_j} \tilde{U}_{n,i}(\beta^*(t), t) + g_{ij}(t) \right| \xrightarrow{P} 0,$$

其中

$$\begin{aligned} g_{11}(t) &= g_1(t), \\ g_{12}(t) &= E_\beta \int_0^t \left(Z_{11} - \frac{E_\beta(Z_{11}Y_1(u)e^{\beta'Z_1})}{E_\beta(Y_1(u)e^{\beta'Z_1})} \right) Z_{12}Y_1(u)\lambda_0(u)e^{\beta'Z_1} du, \\ g_{21}(t) &= 0, \\ g_{22}(t) &= g_2(t). \end{aligned}$$

此定理的證明主要是運用了 Lengart 的不等式。而由定理 2.1、定理 2.2 和均值定理 (mean value theorem) 可得下面的定理。

定理 2.3 在 $P^{n(\phi)}$ 之下, $\frac{1}{\sqrt{n}} \begin{pmatrix} \tilde{U}_{n,1}(\beta, t) \\ \tilde{U}_{n,2}(\beta, t) \end{pmatrix}$ 在 $(D[0, \infty))^2$ 中弱收斂到 $G^\phi(t) = \begin{pmatrix} G_1^\phi(t) \\ G_2^\phi(t) \end{pmatrix}$, 其中 $G_1^\phi(t) - \phi_1 g_1(t) - \phi_2 g_{12}(t)$ 和 $G_2^\phi(t) - \phi_2 g_2(t)$ 是兩個獨立、連續且平均數為 0 的高斯鞅, 且其變數異分別為 $g_1(t)$ 和 $g_2(t)$ 。

令停止法則

$$\bar{\tau}_{n,i}(s) = \inf \left\{ t \geq 0 : \left\langle \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta, \cdot) \right\rangle_t > s \right\}, \quad i = 1, 2.$$

由於 $g_1(t)$ 和 $g_2(t)$ 都是嚴格遞增且連續的函數, 且對於 $i = 1, 2$, $\left\langle \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta, \cdot) \right\rangle_t \rightarrow g_i(t)$ a.s. (P_β), 我們可得下面的引理。

引理 2.2 在 $P^{n(\phi)}$ 之下, 對於 $i = 1, 2$ 都有

$$\sup_{t \in [0, k]} \left| \bar{\tau}_{n,i}(t) - g_i^{-1}(t) \right| \rightarrow 0 \text{ a.s.}$$

由定理 2.3、引理 2.2 和強表示定理 (strong representation theorem) 可得

定理 2.4 在 $P^{n(\phi)}$ 之下, $\frac{1}{\sqrt{n}} \begin{pmatrix} \tilde{U}_{n,1}(\beta, \tilde{\tau}_{n,1}(t)) \\ \tilde{U}_{n,2}(\beta, \tilde{\tau}_{n,2}(t)) \end{pmatrix}$ 弱收斂到 $B^\phi(t) = \begin{pmatrix} B_1^\phi(t) \\ B_2^\phi(t) \end{pmatrix}$, 其中 $B_1^\phi(t) - \phi_1 t - \phi_2 g_{12}(g_1^{-1}(t))$ 和 $B_2^\phi(t) - \phi_2 t$ 是兩個獨立的標準布朗運動 (standard brownian motions)。

Siegmund (1985) 書中的 VI.2 節中提到了對一維布朗運動的重複顯著性檢定, 其中令 $\{W_\mu(t), 0 \leq t < \infty\}$ 是一個具有漂移量 (drift) μ 的布朗運動, 在給定 $b > 0, m_0 > 0$ 之下, 定義停止時間

$$T = \inf\{t : t \geq m_0, |W_\mu(t)| \geq b\sqrt{t}\}.$$

在考慮虛無假設 $H_0 : \mu = 0$ 與對立假設 $H_1 : \mu \neq 0$ 的問題時, 重複顯著性檢定於 $\min(T, m)$ 停止抽樣 (其中 $m > m_0$), 且拒絕 H_0 的充分必要條件為 $T \leq m$ 。根據此結果我們可以利用定理 2.4, 對二維參數 β 提出一個重複顯著性檢定, 例如在虛無假設 $H_0 : \beta = \beta_0$ 時, 給定常數 m_0, m, d_1 和 d_2 之下 (其中 $m > m_0$), 對於 $i = 1, 2$, 定義停止時間 T_i 和 η_i 分別為

$$T_i = \inf\left\{t \geq 0 : \left\langle \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta_0, \cdot) \right\rangle_t \geq m_0, \left| \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta_0, t) \right| \geq d_i \sqrt{\left\langle \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta_0, \cdot) \right\rangle_t} \right\}$$

和

$$\eta_i = \inf\left\{t \geq 0 : \left\langle \frac{1}{\sqrt{n}} \tilde{U}_{n,i}(\beta_0, \cdot) \right\rangle_t \geq m\right\}.$$

由此重複顯著性檢定將於 $(T_1 \wedge \eta_1) \wedge (T_2 \wedge \eta_2)$ 時停止抽樣, 且拒絕 H_0 的充分必要條件為 $T_1 < \eta_1$ 或 $T_2 < \eta_2$ 。在進行此重複顯著性檢定時, 可藉由定理 2.4 所證明的獨立性和處理一維布朗運動的重複顯著性檢定時的相關結果, 去求得顯著水準和檢定力的近似值。

3. 數值模擬研究

3.1 完全序列檢定 (complete sequential test)

基於數值模擬的需要, 我們對隨機變數 T_i, U_i, Z_i 的分配和基礎風險 $\lambda_0(u)$ 做如下的假設: 對所有的 j , 分別設 $U_j = \infty$ 或 U_j 為服從均勻分配 $U(0, 5)$ 的隨機變數; 對於任意的 u , $\lambda_0(u) = 1$: 影響因子 $Z_j = (Z_{j1}, Z_{j2})$ 其中 $Z_{ji}, i = 1, 2$ 是彼此獨立的且滿足 $P(Z_{ji} = 1) = P(Z_{ji} = 0) = \frac{1}{2}$ 。因此在給定 Z_j 之下, $X_j = T_j$ 為服從具有平均數為 $e^{-\beta' Z_j}$ 的指數分配。在取樣本數 $n = 100$ 的情況下, 我們得到本節的模擬結果。

我們令 $T'_{(d)} = \inf\{t \geq m_0 : |W_\mu(t)| \geq d\sqrt{t}\}$, 其中 W_μ 是一個具有漂移量 $\mu (\geq 0)$ 的布朗運動。由 Siegmund (1985) 書中的系定理 4.19 和定理 4.21, 我們知道

$$P_0(T'_{(d)} < m) = (d - d^{-1})\phi(d) \log\left(\frac{m}{m_0}\right) + 4d^{-1}\phi(d) + o(d^{-1}\phi(d)), \quad (3.1)$$

$$P_\mu(T'_{(d)} < m) = 1 - \Phi(d - \sqrt{m}\mu) + \{\phi(d - \sqrt{m}\mu)/(\sqrt{m}\mu)\} \cdot (1 + o(1)),$$

其中 P_μ 是對應於 W_μ 的機率測度, Φ 和 ϕ 分別表標準常態分配的分配函數和密度函數。

我們考慮虛無假設為 $H_0 : \beta = \beta_0 = (0, 0)$ 。決定適當的 m_0 和 m 值, 並且選取兩個非負的常數 α_1 和 α_2 , 使其滿足 $\alpha_1 + \alpha_2 - \alpha_1\alpha_2 = 0.05$ 。再由 (3.1), 令 $\alpha_i = (d_i - d_i^{-1})\phi(d_i) \log(\frac{m}{m_0}) + 4d_i^{-1}\phi(d_i)$, 便可求出 d_i 的值。當 $\beta = (\beta_1, \beta_2)$ 時, 定理 2.4 中的參數 $\mu_1 = \phi_1 = \sqrt{n}\beta_1$ 和 $\mu_2 = \phi_2 = \sqrt{n}\beta_2$, 而且檢定力函數為

$$\begin{aligned} & P^{(\beta_1, \beta_2)}(T_1 < \eta_1 \text{ 或 } T_2 < \eta_2) \\ &= P^{(\beta_1, \beta_2)}(T_1 < \eta_1) + P^{(\beta_1, \beta_2)}(T_2 < \eta_2) - P^{(\beta_1, \beta_2)}(T_1 < \eta_1, T_2 < \eta_2) \end{aligned}$$

其中 $P^{(\beta_1, \beta_2)}$ 是對應於參數 $\beta = (\beta_1, \beta_2)$ 的機率測度。再利用定理 2.4, 我們可知此檢定力函數會逼近於

$$P_{\mu_1}(T'_{(d_1)} < m) + P_{\mu_2}(T'_{(d_2)} < m) - P_{\mu_1}(T'_{(d_1)} < m)P_{\mu_2}(T'_{(d_2)} < m). \quad (3.2)$$

由於要模擬經驗的檢定力, 就必須去模擬部分分數過程及變異過程, 並檢查當變異過程落在 m_0 及 m 之間時, 分數過程的值是否夠大; 但因為變異過程的值是隨著時間而做連續的改變, 我們考慮時間 t 發生於 $[0, 3]$ 的情形, 並將時間區間均分為若干個子區間, 且只在每個子區間的端點觀察分數過程及變異過程的值。

在表 1 和表 2 中, Δt 表上述分割中每個子區間的長度, 表中的第一行表示的是參數 (β_1, β_2) 的值, 第二至五行分別表當 $\Delta t = 1, 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001$ 時所得到的經驗檢定力, 至於最後一行則表示由 (3.2) 式所求得之漸近檢定力。根據表 1 和表 2 的結果, 我們可發現當 Δt 愈小時, 經驗檢定力會愈接近漸近檢定力, 因此 (3.2) 式對此重複顯著性檢定的檢定力提供了一個非常好的近似。

3.2 群組序列檢定 (group sequential test)

群組序列檢定在醫學的應用上是常被使用到的方法, 利用在第 2 節及第 3.1 節所提到的結果和相同的資料模擬, 我們可模擬群組序列檢定。

對於給定的 $d_1, d_2, \Delta t$ 和 K , 我們定義

$$\bar{T}_i = \inf \left\{ t \geq 0 \mid t = k \cdot \Delta t, \left| \frac{1}{\sqrt{n}} \bar{U}_{n,i}(\beta, \bar{\tau}_{n,i}(t)) \right| \geq d_i \sqrt{t}, \text{ 其中 } k \text{ 是整數} \right\},$$

在這裏我們採用 $\inf \emptyset = \infty$ 。令

$$\bar{T}'_{(d)} = \inf \{ t \geq 0 \mid t = k \cdot \Delta t, |W_\mu(t)| \geq d \sqrt{t}, \text{ 其中 } k \text{ 是整數} \}.$$

由定理 2.4 可得, 群組序列檢定的檢定力函數

$$P^{(\beta_1, \beta_2)}(\bar{T}_1 \leq K \Delta t \text{ 或 } \bar{T}_2 \leq K \Delta t)$$

會逼近於

$$P_{\mu_1}(\bar{T}'_{(d_1)} \leq K \Delta t) + P_{\mu_2}(\bar{T}'_{(d_2)} \leq K \Delta t) - P_{\mu_1}(\bar{T}'_{(d_1)} \leq K \Delta t)P_{\mu_2}(\bar{T}'_{(d_2)} \leq K \Delta t),$$

其中 $P^{(\beta_1, \beta_2)}$, P_{μ_1} 和 P_{μ_2} 的定義同前。

在進行檢定時, 我們先選擇一組 α_1 和 α_2 滿足 $\alpha_1 + \alpha_2 - \alpha_1 \alpha_2 = 0.05$, 並令 $P(\bar{T}'_{(d_i)} \leq K \Delta t) = \alpha_i$, 再利用重複模擬 10000 次的資料, 計算其中滿足 $\bar{T}'_{(d_i)} \leq K \Delta t$ 的比率, 經由多次的嘗試錯誤便可求出一 d_i , 它會使得前述比率等於 (近似於) α_i 。如此我們就可得到進行群組序列檢定時所需的 d_1 和 d_2 值了。

令 \hat{p}_0, \hat{p}_1 和 p 分別表無隨機設限的經驗檢定力 (其中 $U_j = \infty$)、具隨機設限的經驗檢定力 (其中 $U \sim U(0, 5)$) 和檢定力。對 $K = 5, \Delta t = 0.05$ 和不同的 (d_1, d_2) , 以樣本大小 $n = 100$ 進行群組序列檢定, 結果列於表 3, 其中 \hat{p}_0 為重複 10000 次無隨機設限的模擬資料中滿足 $\bar{T}_1 \leq K \Delta t$ 或 $\bar{T}_2 \leq K \Delta t$ 的比率, \hat{p}_1 是具有隨機設限的模擬資料所得的結果, 計算方式同於 \hat{p}_0 , p 為重複 10000 次的模擬資料中滿足 $\bar{T}'_{(d_1)} \leq K \Delta t$ 或 $\bar{T}'_{(d_2)} \leq K \Delta t$ 的比率。由表 3 的結果可以看出 \hat{p}_0, \hat{p}_1 與 p 有不錯的近似。

更多的模擬結果可參考楊 (2001)。

表1. 對於 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.025324$ (此時對應的 $d_1 = d_2 = 3.02441$), $U_j = \infty$ 及各種不同的 (β_1, β_2) 和 Δt 值, 所求得之經驗檢定力與漸近檢定力 (表中的 p 值是表漸近檢定力)。

$(\beta_1, \beta_2) \backslash \Delta t$	1	0.1	0.01	0.001	0.0001	p
(0.0,0.0)	0.0108	0.0252	0.0386	0.0413	0.0454	0.0500
(0.1,0.0)	0.0207	0.0416	0.0513	0.0565	0.0604	0.0648
(0.0,0.1)	0.0218	0.0414	0.0550	0.0562	0.0625	0.0648
(0.1,0.1)	0.0299	0.0634	0.0742	0.0856	0.0786	0.0794
(0.3,0.0)	0.1175	0.1775	0.1907	0.2018	0.2127	0.1980
(0.5,0.0)	0.4298	0.4976	0.5360	0.5420	0.5420	0.5393
(0.0,0.5)	0.4330	0.4976	0.5325	0.5348	0.5336	0.5393
(0.5,0.5)	0.7796	0.8344	0.8610	0.8596	0.8631	0.7766
(1.0,0.5)	0.9979	0.9990	0.9994	0.9992	0.9997	1.0000

表2. 對於 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.025324$ (此時對應的 $d_1 = d_2 = 3.02441$), U_j 服從均勻分配 $U(0,5)$ 及各種不同的 (β_1, β_2) 和 Δt 值, 所求得之經驗檢定力與漸近檢定力 (表中的 p 值是表漸近檢定力)。

$(\beta_1, \beta_2) \backslash \Delta t$	1	0.1	0.01	0.001	0.0001	p
(0.0,0.0)	0.0110	0.0268	0.0387	0.0426	0.0418	0.0500
(0.1,0.0)	0.0198	0.0415	0.0538	0.0562	0.0587	0.0648
(0.0,0.1)	0.0191	0.0412	0.0540	0.0578	0.0576	0.0648
(0.1,0.1)	0.0266	0.0560	0.0710	0.0769	0.0764	0.0794
(0.3,0.0)	0.1000	0.1512	0.1796	0.1826	0.1789	0.1980
(0.5,0.0)	0.3764	0.4485	0.4795	0.4864	0.4853	0.5393
(0.0,0.5)	0.3532	0.4258	0.4580	0.4639	0.4665	0.5393
(0.5,0.5)	0.7210	0.7989	0.8262	0.8299	0.8314	0.7766
(1.0,0.5)	0.9964	0.9982	0.9979	0.9982	0.9983	1.0000

表3. 在 $n = 100, U_j = \infty$ 或 $U_j \sim U(0,5), \Delta t = 0.05, K = 5$ 和 $d_1 = d_2 = 2.66$ (此時對應的 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.02532$) 之下, 對各種不同的 (β_1, β_2) 所求得之經驗檢定力 \hat{p}_0 、 \hat{p}_1 和檢定力 p 。

(β_1, β_2)	\hat{p}_0	\hat{p}_1	p
(0.0,0.0)	0.0490	0.0451	0.0533
(0.1,0.0)	0.0635	0.0586	0.0639
(0.0,0.1)	0.0667	0.0630	0.0657
(0.1,0.1)	0.0881	0.0778	0.0700
(0.3,0.0)	0.2150	0.1839	0.1885
(0.0,0.3)	0.2185	0.1865	0.1979
(0.3,0.3)	0.4157	0.3647	0.3232
(0.1,0.3)	0.2523	0.2198	0.2114
(0.3,0.1)	0.2645	0.2148	0.2008
(0.5,0.0)	0.5676	0.4966	0.5075
(0.0,0.5)	0.5521	0.4893	0.5106
(0.5,0.5)	0.8644	0.8248	0.7501

4. 實例分析

在實際的臨床試驗中病患通常是在不同的時間進入試驗,所以想要蒐集一組具有相同進入時間的存活資料是困難的。在這一節中,我們引用 Andersen, Borgan, Gill 和 Keiding (1993) 例 I.3.1 之罹患黑色素瘤病人的存活資料進行分析,雖然這組資料具有不同的進入時間,但由於每個進入研究的病患其失敗時間都是由 0 開始計算的,為了驗證第 2 節我們所提出的重複顯著性檢定的可行性,我們將這組資料視為具有相同進入時間並進行分析。值得特別一提的是,這組資料其實並不符合我們所研究的模型,在實際進行多維參數的重複顯著性檢定時,被檢定的資料還是必須滿足具有相同進入時間的特性。

在固定試驗時間 τ 之下進行多維參數檢定時,依概似理論經常會使用 Wald 檢定統計量、(Cox) 部分概似比率檢定統計量或和部分概似分數檢定統計量。這三個統計量在虛無假設 $H_0: \beta = \beta_0$ 成立時,在大樣本之下,它們的漸近分配都是具有兩個自由度的卡方分配。而在序列分析方面,由於使用重複顯著性檢定和群組序列檢定來檢定參數時,需要對於累積風險函數 $\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(s) ds$ 進行估計,在這裏我們採用 Breslow (1972) 估計量 (在 $H_0: \beta = (0, 0)$ 成立之下)

$$\hat{\Lambda}_0(t) = \sum_{j=1}^n \int_0^t \frac{1}{\sum_{i=1}^n Y_i(s)} dN_j(s).$$

以下我們將針對這一組罹患惡性黑色素瘤的病患的存活資料進行參數檢定,此臨床研究的目的是在評估危險因子對病患存活的作用,其中被視為最重要的時間變數是指從手術後所經過的時間。在這組資料中記錄了可能的危險因子,如性別、接受手術的年齡、腫瘤的厚度等,一共有 205 個病患資料可以利用,其中 14 名病患的死因與癌症無關,被視為受限於死亡時間 (censored at death), 而且固定的試驗時間 τ 為 5844 天。此外,我們也注意到雖然病患在不同的時間進入此研究,但所有病患在進入研究 (手術後) 的時間都是由 0 開始,在此我們將病患視為均在相同時間進入研究。

對每一位病患我們考慮影響因子

$$Z_{i1} = \begin{cases} 1 & \text{若第 } i \text{ 個病患是男性} \\ 0 & \text{若第 } i \text{ 個病患是女性} \end{cases}$$

且

Z_{i2} = 第 i 個病患的腫瘤厚度 (以公釐為單位) 減去腫瘤的平均厚度 2.92 公釐。

若考慮模型中僅包含一個影響因子 Z_{i1} , Wald 檢定統計量之值為 6.24, 部分概似比率檢定統計量之值為 6.15, 其 p 值 (p -value) 均小於 0.02, 也就是會拒絕虛無假設 $H_0: \beta_1 = 0$ 。若模型中僅考慮影響因子 Z_{i2} , Wald 檢定統計量之值為 26.28, 部分概似比率檢定統計量之值為 19.19, 其 p 值均小於 0.01, 也就是會採取拒絕 $H_0: \beta_2 = 0$ 的決策。若模型中同時包含影響因子 Z_{i1} 和 Z_{i2} , 則 Wald 檢定統計量之值為 28.727, 此時 p 值小於 0.005, 故拒絕 $H_0: \beta = (0, 0)$ 。

我們接著使用序列分析的方法對這組資料進行參數的檢定,首先選取 $m_0 = 0.01$ 和 $m = 0.06$, 顯著水準為 $\alpha = 0.05$, 來進行重複顯著性檢定,在模式中僅包含影響因子 Z_{i1} 時,在觀察至第 779 天時會拒絕虛無假設 $H_0: \beta_1 = 0$ 。在模式中僅包含影響因子 Z_{i2} 時,在觀察至第 185 天時會拒絕虛無假設 $H_0: \beta_2 = 0$ 。而在包含兩影響因子的模型中 (取 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.02532$) 時,在觀察至第 793 天時會拒絕 $H_0: \beta = (0, 0)$ 。

而在群組序列檢定方面,我們取 $K = 5, \Delta t = 0.1$, 顯著水準為 $\alpha = 0.05$, 在模式中僅包含影響因子 Z_{i1} 時,在觀察至 $K = 2$ 時會拒絕虛無假設 $H_0: \beta_1 = 0$ 。在模式中僅包含影響因子 Z_{i2} 時,在觀察至 $K = 1$ 時會拒絕虛無假設 $H_0: \beta_2 = 0$ 。而在包含兩影響因子的模型中 (取 $\alpha_1 = \alpha_2 = 0.02532$) 時,在觀察至 $K = 1$ 時會拒絕 $H_0: \beta = (0, 0)$ 。由此可知此群組序列檢定與上面所提到的固定試驗時間的檢定都得相同的結論,但群組序列檢定所需的觀察日數明顯較少。

在比較了固定試驗時間的檢定 (利用 Wald 檢定統計量和部分概似比率檢定統計量的檢定) 和序列分析的檢定 (重複顯著性檢定和群組序列檢定) 之後, 驗證了在本文中所提的序列檢定方法的確是可行的, 且較固定試驗時間的檢定方法有效率。

5. 結論

針對具有相同進入時間的 Cox 迴歸模型之多維參數, 我們所提出的重複顯著性檢定, 它的優點有二, 第一、此序列檢定方法較固定試驗時間的檢定方法有效率, 因為它能夠在較早的時間就停止試驗並做出決策, 可節省時間、成本或滿足醫藥道德的要求。第二、它利用了經隨機時間轉換後之正交鞅會漸近於分量間相互獨立的布朗運動的性質, 將兩個原本用於檢定布朗運動的一維參數 (漂移量) 的重複顯著性檢定, 合併成一個可檢定二維參數的重複顯著性檢定, 如此一來, 原本在一維參數檢定時用以計算檢定力的公式, 也可直接用於計算二維參數檢定的檢定力。然而我們所提出的這個檢定方法仍有一些未解決且尚待進一步研究的問題, 第一、我們的方法並無法解決具有不同進入時間的 Cox 模型之多維參數檢定問題 (因為在此模型下其部分概似分數過程不是鞅), 雖然 Biliyas, Gu 和 Ying (1997) 利用經驗過程 (empirical process) 的理論對一個包含兩個參數的分數過程 (此過程與兩個時間常數有關) 探討了相關的漸近性質, 但處理重複顯著性檢定問題仍是未被解決且相當困難的工作。第二、在分析實際的存活資料時, 我們必需計算共變異過程 (covariance process) 的值, 而與此值相關的累積基礎風險函數 $\Lambda_0(t) = \int_0^t \lambda_0(u) du$ 仍需被估計。

參考文獻

- Andersen, P.K. and Gill, R.D. (1982). Cox's regression model for counting processes: A large sample study. *Ann. Statist.* **10**, 1100-1120.
- Andersen, P.K., Borgan, Ø., Gill, R.D. and Keiding, N. (1993). *Statistical Models Based on Counting Process*. Springer, New York.
- Biliyas, Y., Gu, M. and Ying, Z. (1997) Towards a general asymptotic theory for Cox model with staggered entry. *Ann. Statist.* **25**, 662-682.
- Billingsley, P. (1968). *Convergence of Probability Measures*. Wiley, New York.
- Breslow, N.E. (1972). Contribution to the discussion on the paper by DR Cox, Regression and life tables. *J. Roy. statist. Soc. B.* **34**, 216-217.
- Chang, I-S., Hsiung, C.A. (1988). Likelihood process in parametric model of censored data with staggered entry-asymptotic properties and applications. *J. Multivariate Anal.* **24**, 31-45.
- Chang, I-S., Hsiung, C.A., Hwang, L.-C. (1999). Repeated significance tests of a multi-parameter in survival analysis. *Statist. Sinica.* **9**, 913-922.
- Cox, D.R. (1972). Regression models and life tables (with discussion). *J. Roy. Statist. Soc. B* **34**, 187-220.
- Fleming, T.R. and Harrington, D.P. (1991). *Counting Processes and Survival Analysis*. Wiley, New York.

- Lee, K.L., Harrell, F.E., Tolley, H.D. and Rosati, R.A. (1983) A comparison of test statistics for assessing the effects of concomitant variables in survival analysis. *Biometrics* **39**, 341-350.
- Murphy, S.A. (1993) Testing for a time dependent coefficient in Cox's regression model. *Scand. J. Statist.* **20**, 35-50.
- Peace, K.E. and Flora, R.E. (1978) Size and power assessments of test of hypotheses on survival parameters. *J. Amer. Statist. Assoc.* **73**, 129-132.
- Pollard, D. (1984). *Convergence of Stochastic Process*. Springer-Verlag, New York.
- Rebolledo, R. (1980) Central limit theorems for local martingales. *Z. Wahrsch. verw. Geb.* **51**, 269-286.
- Sellke, T. and Siegmund, D. (1983) Sequential analysis of the proportional hazards model. *Biometrika* **70**, 315-326.
- Siegmund, D. (1985). *Sequential Analysis: Tests and Confidence Intervals*. Springer, New York.
- Tsiatis, A.A., Boucher, H. and Kim, K. (1995). Sequential methods for parametric survival models. *Biometrika* **82**, 165-173.
- 楊家禎 (2001). Cox 模型重複顯著性檢定及貝氏序列區間估計。淡江大學：數學學系博士論文。